

文章编号:1003-2754(2023)08-0730-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0165

新型血栓标志物与脑白质病变程度的相关性分析

孟江涛¹, 杨思宇¹, 赵晓霞²

摘要: **目的** 探讨凝血标志物血栓调节蛋白(TM)、组织型纤溶酶原激活剂-纤溶酶原激活剂抑制剂-1复合物(t-PAIC)表达与脑白质病变(WML)之间的相关性。**方法** 选取2020年7月-2022年10月于山西省人民医院神经内科住院治疗的WML患者69例,入院后行新型凝血标志物检查,并完善头部核磁检查,根据Fazekas视觉评分法,对WML进行分级,采用Kendall's tau-b法分析WML患者新型凝血标志物与WML严重程度之间的相关性;采用多因素Logistic回归分析WML严重程度的影响因素。**结果** 3组WML患者血清TM、t-PAIC之间具有差异性,与轻度组WML相比,中度组和重度组患者血清TM、t-PAIC水平均上升($P < 0.05$),血清TM、t-PAIC与3组患者WML严重程度之间具有相关性($P < 0.05$),高水平t-PAIC、年龄是影响WML加重的危险因素[OR(95% CI) = 1.274(1.052 ~ 1.544)、1.063(1.015 ~ 1.114), $P < 0.05$]。**结论** WML患者血清TM、t-PAIC表达与脑白质病变程度呈正相关,且t-PAIC是影响患者脑白质病变加重的危险因素,可能作为指示WML患者病情发展的血清标志物。

关键词: 脑白质病变; 血栓调节蛋白; 组织型纤溶酶原激活剂-纤溶酶原激活剂抑制剂-1复合物
中图分类号:R742 **文献标识码:**A

Correlation of new thrombus markers with the degree of white matter lesions MENG Jiangtao, YANG Siyu, ZHAO Xiaoxia. (Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the expression of coagulation markers thrombomodulin (TM) and tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex (t-PAIC) and white matter lesions (WMLs). **Methods** A total of 69 patients with WMLs who were hospitalized in the Department of Neurology of Shanxi Provincial People's Hospital from July 2020 to October 2022 were selected. After admission, novel coagulation markers were tested, and cranial magnetic resonance examination was completed. WMLs were graded according to the Fazekas visual rating scale, and the correlation between novel coagulation markers and WML severity in patients with WMLs was analyzed by the Kendall tau-b method. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors for WML severity. **Results** There were significant differences in serum TM and t-PAIC levels between the mild, moderate, and severe WML groups, and the levels of serum TM and t-PAIC in the moderate and severe WML groups were significantly increased compared with the mild WML group ($P < 0.05$). There was a correlation between serum TM and t-PAIC levels and the severity of WMLs in the three groups ($P < 0.05$). The high level of t-PAIC and age were risk factors for the aggravation of WMLs, with odds ratios (95% confidence interval) of 1.274(1.052-1.544) and 1.063(1.015-1.114), respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of serum TM and t-PAIC in patients with WMLs is positively correlated with the degree of white matter lesions, and t-PAIC is a risk factor for the exacerbation of white matter lesions, which may be used as a serum marker to indicate the development of WML patients.

Key words: White matter lesions; Thrombomodulin; Tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex

脑白质病变(WML)是最常见的脑小血管病的类型,被认为是脑小血管疾病的典型体征,其又称为脑白质疏松、血管源性的脑白质高信号,是由于血管源性的病因导致的脑白质脱髓鞘改变。脑白质高信号主要和年龄及血管改变相关,随着年龄增长,会逐渐发生退行性改变,尤其见于缺血性改变。对于脑白质高信号的发病机制目前仍不明确,低灌注、血管结构破坏、血脑屏障损伤都有可能在WMH的发生发展中发挥关键作用^[1],其中血管内皮细胞损伤在整个通路中贯穿始终^[2]。血管内皮是血管内壁的单层内皮细胞,是调节血流动力学稳定性的重要组

织。正常的血管内皮细胞维持凝血和纤溶之间的平衡,并参与血管损伤、炎症和修复^[3]。内皮受到损伤后,凝血和纤溶系统就会启动^[4]。凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)是反映凝血系统活化的敏感指标,纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)是反映纤溶系统活化的敏感指标,血栓调节蛋白(TM)和组织型纤溶酶原

收稿日期:2023-01-20;修订日期:2023-04-11

作者单位:(1.山西医科大学第五临床医学院,山西太原030000;2.山西省人民医院,山西太原030000)

通信作者:赵晓霞, E-mail: wsplbb@126.com

激活剂-纤溶酶原激活剂抑制剂-1 复合物(t-PAIC)能够反映血管内皮细胞的功能^[5,6]。本研究通过观察脑白质高信号患者内皮损伤标志物表达情况,进行其与 WML 的相关性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 7 月 - 2022 年 10 月,在山西医科大学第五临床医学院神经内科就诊的 WML 患者 69 例,其中轻度 WML 30 例,中度 WML 24 例,重度 WML 15 例。

1.1.1 入选标准 WML 组:(1)所有入选该研究的患者提供基本的病史资料;(2)自愿行头部核磁检查,并证明是脑白质病变;(3)年龄 > 18 周岁。

1.1.2 排除标准 (1)存在明显血管狭窄的患者;(2)既往有严重卒中病史者;(3)服用抗凝药或者其他原因导致凝血功能异常的患者;(4)除血管性原因导致的脑白质病变,如一氧化碳中毒、缺氧性脑病、感染、脑积水、痴呆、中枢神经系统脱髓鞘等;(5)严重肝肾心功能异常患者;(6)严重外伤、恶性肿瘤、血液系统疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 根据 Fazekas 量表对 WML 严重程度进行分级 根据 Fazekas 量表对 WML 严重程度进行分级,具体评判标准如下:脑室旁病变评分:(1)无病变评分 0 分;(2)冒状或铅笔样薄层病变评分 1 分;(3)病变呈光滑的晕圈评分 2 分;(4)不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质评分 3 分。深部白质病变评分:(1)无病变评分 0 分;(2)点状病变评分 1 分;(3)病变开始融合评分 2 分;(4)病变大面积融合评分 3 分。脑白质总的严重程度分组为:两部分的得分相加计算总分,(1)1 ~ 2 分脑白质病变轻度组;(2)3 ~ 4 分为脑白质病变中度组;(3)5 ~ 6 分为脑白质病变重度组。

1.2.2 凝血标记物检测 凝血标记物检测:患者入院后空腹采用枸橼酸抗凝管(枸橼酸与血液比例为 1: 9)采集外周血 4 ml,在本院检验科进行 TAT、PIC、TM、t-PAIC 测定。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行

数据处理和统计分析,计量资料如符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用方差分析,如不符合正态分布,采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间采用非参数检验;计数资料采用频数百分比表示,多组间采用非参数检验。相关性分析采用 Kendall's tau-b 相关。以上统计数据结果均以 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 3 组患者性别、高血压、糖尿病、饮酒无显著性差异($P > 0.05$),年龄、吸烟在 3 组患者之间存在整体性差异($P < 0.05$)。吸烟者在重度脑白质病变组所占比例较大;通过对 3 组患者的年龄进行方差分析,并进行组间两两比较,发现在轻度白质病变组和中度白质病变组之间、轻度白质病变组和重度白质病变组之间存在差异,在中度白质病变组和重度白质病变组之间不存在差异;提示年龄、吸烟可能和脑白质病变严重程度之间具有一定的相关性(见表 1)。

2.2 血栓四项结果表达 3 组患者血清 PIC、TAT 无显著性差异($P > 0.05$),血清 TM、t-PAIC 在 3 组间存在整体性差异,TM、t-PAIC 分别在轻度白质病变组和中度白质病变组之间、轻度白质病变组和重度白质病变组之间存在差异,在中度白质病变组和重度白质病变组之间不存在差异;因此,TM、t-PAIC 可能单独使用作为区分轻度、中度、重度白质病变组别的依据(见表 2、表 3)。

2.3 血栓四项与脑白质病变程度的相关性分析 将 WML 患者的血栓四项检查与白质病变程度进行相关性分析,结果发现血清 TM、t-PAIC 与患者白质病变程度呈正相关性,具有统计学意义($r^1 = 0.313, P < 0.05; r^2 = 0.296, P < 0.05$)(见表 4)。

2.4 各危险因素 Logistic 分析 将前文中得出的可能是 WML 发生的危险因素,通过 Logistic 多因素回归分析,结果如表所示:年龄($OR = 1.063, 95\% CI 1.015 \sim 1.114, P = 0.009$)、t-PAIC($OR = 1.274, 95\% CI 1.052 \sim 1.544, P = 0.0130$)是脑白质病变的独立危险因素(见表 5)。

表 1 3 组患者基本资料比较

项目	初级组 (30)	中级组 (24)	高级组 (15)	P 值
性别[<i>n</i> (%)] 男	13(43.3%)	14(58.3%)	12(80.0%)	0.070
女	17(56.7%)	10(41.7%)	3(20.0%)	
年龄($\bar{x} \pm s$)	58.3 ± 10.68	70.17 ± 11.14	69.07 ± 8.10	<0.001
高血压[<i>n</i> (%)]	11(36.7%)	11(45.8%)	10(66.7%)	0.190
糖尿病[<i>n</i> (%)]	9(30.0%)	8(33.3%)	3(20.0%)	0.701
吸烟[<i>n</i> (%)]	7(23.3%)	8(33.3%)	10(66.7%)	0.015
饮酒[<i>n</i> (%)]	5(16.7%)	5(20.8%)	6(40.0%)	0.191

表 2 3 组患者血栓四项比较

项目	初级组	中级组	高级组	P 值
TM($\bar{x} \pm s$)	8.57 ± 1.73	10.02 ± 2.00	10.34 ± 2.14	0.005
PIC [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.52(0.46,0.71)	0.53(0.41,0.75)	0.76(0.47,1.02)	0.256
TAT [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.50(0.98,3.00)	1.55(1.10,2.88)	2.00(1.30,3.50)	0.490
t-PAIC($\bar{x} \pm s$)	5.87 ± 2.08	7.83 ± 2.43	8.44 ± 3.27	0.002

表 3 3 组患者组间差异性比较

项目	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^b	<i>P</i> ^c
TM	0.008	0.005	0.611
t-PAIC	0.005	0.002	0.455
年龄	<0.001	0.002	0.748

a:轻度和中度相比;b:轻度和重度相比;c:中度和重度相比。

表 4 血栓四项与脑白质病变程度的相关性

项目	白质病变程度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TM	0.313	0.001
PIC	0.125	0.189
TAT	0.091	0.342
t-PAIC	0.296	0.002

表 5 各危险因素 Logistic 分析

项目	β 值	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
吸烟	-0.67	0.578	1.344	0.246	0.512(0.165 ~ 1.588)
年龄	0.610	0.235	6.828	0.009	1.063(1.015 ~ 1.114)
TM	0.154	0.14	1.191	0.275	1.166(0.885 ~ 1.537)
t-PAIC	0.242	0.098	6.124	0.013	1.274(1.052 ~ 1.544)

3 讨 论

脑白质高信号是一种与年龄和血管改变相关的缺血性脑血管疾病。研究表明,与年龄相关的血管性 WML 的患病率在 60 岁时约至 20%,在 90 岁以上的人群中接近 100%^[7],可见年龄增长在其中发挥着关键的作用,脑白质高信号预示着发生痴呆、卒中事件、死亡的风险增加,也被认为是脑血管事件发生发展的危险因素^[8]。基于脑白质病变发展隐匿的特征,因此对脑白质高信号发生发展的预测就显得尤为重要。

目前针对脑白质病变早期探索的生物学标志物越来越多,炎性标志物、凝血和纤溶标志物、内皮功能障碍相关标志物等都与脑白质病变发展具有一定的相关性^[9]。其中针对凝血和纤溶标志物的研究多侧重于 D-二聚体和纤维蛋白原,并且证明在 WML 中发挥着关键作用^[10,11]。然而 D-二聚体、纤维蛋白原属于血栓的降解产物,出现时已是纤溶亢进期,病程远远落后于凝血期。新血栓四项检查相比较常规的凝血项目,提早发现体内凝血的早期阶段,可以综合评估血管内皮受损情况,对于早期发现脑白质病变有着重要的价值。

本研究显示,在血栓四项检查中,血清 TM、t-PAIC 与患者白质病变程度呈正相关性,具有统计学意

义。并且年龄和吸烟的危险因素在脑白质病变中具有一定的影响,而性别、高血压、糖尿病、饮酒与脑白质严重程度无关,且年龄和 t-PAIC 是 WML 的独立危险因素。

t-PAIC 和 TM 都是参与内皮系统的分子。内皮细胞受损,内皮表面的标志物就会被激活进而在血清中表达^[12]。测量释放到血液中的可溶性血浆标志物来评估内皮细胞的损伤,通过血栓前变化就可能在介导脑白质变性中发挥重要作用^[13]。TM 是一种在所有血管上的内皮细胞表达的一种跨膜糖蛋白,是所有器官正常功能的核心^[14]。在内皮损伤后的高凝期间,TM 通过内皮成分的蛋白水解裂解释放到血管内空间,因此 TM 可以反应内皮细胞的损伤程度^[15]。Giwa 等^[16]已经发现在脑小血管病老年患者、无脑血管的老年人、无脑部病理改变的年轻人的三类人群中,老年患者及老年人 TM 增加,并且老年患者尤甚,而在年轻对照组中 TM 很少甚至不存在,认为内皮 TM 的增加可能是一种稳态保护机制,以防止受损血管血栓形成。其机制可能是源自内皮改变的血栓调节蛋白(TM)可以通过参与抗凝、抗炎作用来维持血管稳态,有助于终止血管内损伤^[17]。从病理生理学角度上认为,脑小血管的弥漫性病变导致脑血流量和自我调节功能受损,造成不同程度的缺血性损伤^[18]。吴帅等^[19]通过将发现 13 项研究进行荟萃分析发现,在缺血性脑血管病中,血浆中可以发现较高水平的可溶性的 TM。也证明了 TM 在脑血管病变内皮损伤中的指示作用。本研究证实了 TM 在脑白质病变中具有一定的相关性,但是并未发现 TM 是 WML 的独立危险因素。此结果与既往的研究略有差异,考虑本研收集的都是血管源性的 WML 患者,不包括其他类型的脑小血管疾病,且研究样本量过少,缺乏一定的代表性。

组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物(t-PAIC)是血管内皮细胞损伤时,释放的组织纤溶酶原激活物(t-PA)与其抑制剂(PAI-1)共同入血形成的复合物。理论上 t-PAIC 是内皮损伤及纤溶系统激活的产物^[20]。t-PA 是一种糖蛋白,主要由内皮细胞释放,内皮紊乱增加会导致 t-PA 分泌增加,或者 t-PA 抑制剂(PAI-1)水平增加,导致与 t-PA

的循环复合物水平增加^[21]。血浆中的大多数 tPA 以 t-PAIC 的形式循环^[22]。既往已经有多项研究证实血浆 tPA 活性与 WMH 进展之间有一定的相关性^[23,24]。

同样 t-PAIC 在缺血性事件中的也发挥重要作用,Johansson 等^[25]通过对 216 例既往无心脑血管病的患者进行为期超过 30 个月的随访观察,发现发生缺血性脑血管事件病例的 t-PAIC 平均血浆浓度高于对照组,证明是缺血性脑血管事件的独立预测因子。支持了纤溶障碍先于脑血管事件的假设。而关于 t-PAIC 在 WML 中的表达情况目前研究相对缺乏,本研究通过检测 WML 患者血清 t-PAIC 的表达水平,发现血清 t-PAIC 与 WML 严重程度之间呈正相关性,在校正其他影响因素后,仍然是脑白质病变严重程度的独立危险因素。

本研究亦显示年龄是脑白质病变严重程度的独立危险因素。这与既往研究结果相似^[26],大量研究显示高血压和吸烟是 WML 的重要预测因素^[27],然而本研究并未发现高血压、吸烟在脑白质病变中的相关性,究其原因,考虑本研究并未对吸烟和高血压严重程度及高血压存在与否在病变发展中进行评估,且本研究属于单中心研究,样本量过小,数据分析略有差异。

综上所述,早期血管内皮损伤标志物 TM、t-PAIC 的表达水平与 WML 严重程度具有一定的相关性,且 t-PAIC 与年龄是 WML 严重程度的独立危险因素,早期联合检测 WML 患者血管内皮损伤标志物,尽早进行临床干预,有助于避免进一步缺血缺氧性脑血管事件的发生。但本研究属于单中心的回顾性研究,并未对患者进行头部核磁及血清样品的复测和随访,仍需要大样本的、多中心的研究来进一步证实 TM、t-PAIC 两种内皮损伤相关凝血标志物与 WML 严重程度的相关性。

伦理学声明:本研究患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:孟江涛负责文献资料的收集、整理、文章整体构思、论文撰写;杨思宇负责文献资料收集、整理;赵晓霞提出研究思路、指导撰写文章。

[参考文献]

- [1] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease : a dynamic whole – brain disease [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1 (3) : 83-92.
- [2] TMD Silva, Faraci FM. Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Annual Review of Physiology*, 2020, 82 (1) : 275-295.
- [3] Sturtzel C. Endothelial cells [A] // Sattler S, Kennedy-Lydon T. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology* [M]. Cham; Springer, 2017. 71-91.
- [4] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation [J]. *Cell and Tissue Research*, 2021, 1 : 1-8.
- [5] Ren W, Zhang J, Chen Y, et al. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis [J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2020, 26 : 1076029620982666.
- [6] Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation; a multi-center prospective observational study [J]. *Thrombosis Research*, 2019, 173 : 20-26.
- [7] Sharma R, Sekhon S, Cascella M. *White Matter Lesions* [M]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
- [8] DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 341 : e3666.
- [9] 郑金萍, 谢乐, 方锐, 等. 脑小血管病生物标志物的研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23 (12) : 4398-4405.
- [10] Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. Association between hemostatic markers, serum lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease; A 2-year follow-up study [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52 (1) : 54-63.
- [11] Wei CC, Zhang ST, Liu JF, et al. Association between fibrinogen and leukoaraiosis in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2017, 26 (11) : 2630-2637.
- [12] Hainsworth AH, Oommen AT, Bridges LR. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease [J]. *Brain Pathology*, 2015, 25 (1) : 44-50.
- [13] Boron M, Hauzer-Martin T, Keil J, et al. Circulating thrombomodulin: release mechanisms, measurements, and levels in diseases and medical procedures [J]. *TH Open*, 2022, 6 (3) : e194-e212.
- [14] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin [J]. *Blood*, 2018, 132 (2) : 148-158.
- [15] Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, et al. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 575890.
- [16] Giwa MO, Williams J, Elderfield K, et al. Neuropathologic evidence of endothelial changes in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2012, 78 (3) : 167-174.
- [17] Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304 (12) : 1585-1597.
- [18] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis [J]. *Brain*, 2003, 126 (2) : 424-432.
- [19] Han Y, Wu S, Hu Q, et al. Thrombomodulin and high-sensitive C-reactive protein levels in blood correlate with the development of cerebral infarction among Asians [J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53 (4) : 2659-2667.
- [20] 宋景春, 张伟, 张磊, 等. 重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47 (2) : 107-117.
- [21] Willeit P, Thompson A, Aspelund T, et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses [J]. *PloS One*, 2013, 8 (2) : e55175.
- [22] Chandler WL, Jascur ML, Henderson PJ. Measurement of different forms of tissue plasminogen activator in plasma [J]. *Clinical Chemistry*, 2000, 46 (1) : 38-46.
- [23] van Overbeek EC, Staals J, Knottnerus ILH, et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3) : e0150740.
- [24] Dobrynina LA, Shabalina AA, Zabitova MR, et al. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease [J]. *Brain Sciences*, 2019, 9 (10) : 266.
- [25] Johansson L, Jansson JH, Boman K, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke [J]. *Stroke*, 2000, 31 (1) : 26-32.
- [26] Wiseman SJ, Doubal FN, Chappell FM, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2015, 40 (3-4) : 157-164.
- [27] Zhuang FJ, Chen Y, He WB, et al. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age [J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13 (12) : 2141.

引证本文: 孟江涛, 杨思宇, 赵晓霞. 新型血栓标志物与脑白质病变程度的相关性分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40 (8) : 730-734.